Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Konzentration und Sekretion von Hautoberflächenfett bei Leberkranken und Magenresezierten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Hans Schwarz
aus Erlangen

1964

D 29

1964 K 88

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. Theissing

Referent: Prof. Dr. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 7. 1964

Sonderdruck

Zeitschrift für

GASTROENTEROLOGIE

Klinik und Praxis der Verdauungskrankheiten

Herausgeber: N. Henning, Erlangen, Krankenhausstraße 12

Schriftleitung: K. Heinkel und H. Schön †, Erlangen, Krankenhausstraße

Verlag: Karl Demeter, Gräfelfing/München, Würmstraße 13

Jahrgang 2 (1964) Heft 3 141—147

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

Konzentration und Sekretion von Hautoberflächenfett bei Leberkranken und Magenresezierten

Von H. WÜST, H. SCHWARZ*), G. BERG und N. HENNING

*) D 29

Die Haut von Patienten mit chronisch konsumierenden Krankheiten unterliegt dystrophischen Veränderungen. Sie wird dünn, neigt zu feinlamellärer Schuppung und wirkt stumpf, fettarm und oft trocken-glänzend. Ein Teil der Kranken zeigt vermehrte Pigmentationsneigung. Besonders deutlich treten diese Symptome bei Patienten auf mit Tumorkachexie, chronischen Leberleiden und chronischen Diarrhoen, wie bei der Sprue. *Henning* u. Mitarb. *[12]* haben auf ähnliche Hauterscheinungen bei Magenresezierten als Teilsymptom der agastrischen Dystrophie aufmerksam gemacht.

In der vorliegenden Arbeit wird die *Sekretionsleistung der Hauttalgdrüsen* bei Leberkranken, Magenresezierten und anderen Patienten mit inneren Krankheiten durch Bestimmung der Hautoberflächenfette untersucht.

Unter Oberflächenfett verstehen wir die Summe aller auf der äußeren Haut befindlichen und durch Fettlösungsmittel eluierbaren Substanzen. Es handelt sich um ein heterogenes Stoffgemisch, das sich in seiner chemischen Zusammensetzung von den Organfetten unterscheidet.

Die Fettabscheidung auf die freie Oberfläche der Haut ist eine spezifische Leistung des Hautorgans. Der überwiegende Teil der Lipide wird in den Talgdrüsen holokrin sezerniert und gelangt über die Ausführungsgänge der Haarfollikel auf die Hautoberfläche (Abb. 1). Die Fettmenge auf der Hautoberfläche ist beim

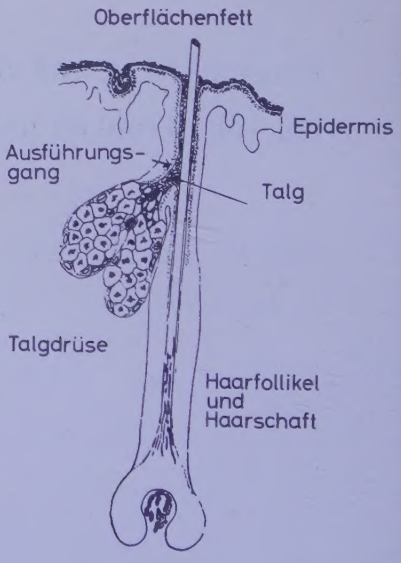

Abb. 1: Schematische Darstellung der Hauttalgsekretion.

gleichen Individuum über einem bestimmten Körperabschnitt weitgehend konstant. Sie ist am größten auf der Stirn und nimmt über Brust und Rücken zu den Extremitäten hin kontinuierlich ab.
Trotz recht eingehender Untersuchungen über Eigenschaften, Sekretion und Physiologie des Lipidspiegels wissen wir nur wenig über Quantität und qualitative Zusammensetzung unter krankhaften Bedingungen. Aus den vorliegenden Untersuchungen *[20,21]* kennen wir die pathologisch vermehrte Talgsekretion bei Parkinson-Kranken, bei denen ein Dauertalgfluß besteht. Hohe Oberflächenfettmengen liegen auch bei der Acne vulgaris vor *[18]*, während sich beim seborrhoischen Ekzem keine pathologisch hohen Mengen haben nachweisen lassen *[16]*. Uneinheitlich sind die Ergebnisse bei Psoriatikern *[3,14]*.

Methodik:

Zur Gewinnung des Hautoberflächenfettes sind zahlreiche Methoden angegeben worden *[5]*. Für die vorliegenden Fragestellungen sind die sog. „Elutionsmethoden" am besten geeignet.

Prinzip:

Die fettlöslichen Substanzen eines definierten Areals der Hautoberfläche werden durch Aufbringen von Petroläther auf die Haut gewonnen. Sie werden von anhaftenden Begleitpartikeln durch Filtration gereinigt und nach Verdampfen des Petroläthers im Vakuum in Wägeschälchen gravimetrisch bestimmt.

Ausführung der Bestimmung:

Ein beidseitig offener Glaszylinder mit einer Fläche von 11,3 resp. 16,0 cm^2 wurde an der zu untersuchenden Hautstelle fest aufgedrückt, 10 ml Petroläther einpipettiert, 2 Minuten leicht bewegt und durch ein Papierfilter (Schleicher und Schüll-Blauband) in vorgewogene Wägegläschen filtriert. Der Petroläther wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur verdampft und die Gläschen bis zur Gewichtskonstanz im Exsikkator belassen. Die Wägungen erfolgten mit der Mettler-Waage (Meßgenauigkeit $\pm 50\,\gamma$). – Auf der Stirnhaut genügt eine einmalige Fettabnahme, an Brust und Armen 2 Abnahmen. Die Fettmengen pro Wägung betrugen bei Gesunden 2000–3000 γ.
Die Leerwägungen ergaben max. 100 γ Gewichtsabweichungen. In Anlehnung an die Angaben von *Hermann* u. Mitarb. *[13,14]* wurden die Berechnungen wie folgt vorgenommen: *Aktueller Lipidspiegel*, d. h. Fettmenge über einer definierten Hautfläche, die 24 Stunden nicht mit Seife gewaschen und nicht eingefettet wurde:

$$\text{Aktueller Lipidspiegel } (\gamma/cm^2) = \frac{\text{Fettgewicht } (\gamma)}{\text{Hautfläche } (cm^2)}$$

Talgproduktionskapazität, das ist die Fettmenge, die nach zweimaliger Entfettung einer Hautstelle sezerniert wurde.

$$\text{Produktionskapazität } (\gamma/cm^2/min) = \frac{\text{Fettgewicht } (\gamma)}{\text{Hautfläche } (cm^2) \times min^*)}$$

Retinierter Talg besteht im wesentlichen aus den in den Ausführungsgängen der Drüsen retinierten Fetten, die nach einmaliger Entfettung über die Produktionskapazität hinaus auf die Oberfläche sezerniert werden. Sie sind im Meßwert, der bei der 2. Entfettung der Haut gewonnen wird, enthalten.

$$\text{Retinierter Talg } (\gamma/cm^2) = \text{Lipidspiegel } (\gamma/cm^2) - \text{Produktionskapazität} \times min^{**})$$

*) Zeitintervall zwischen 2. und 3. Hautentfettung
**) Zeitintervall zwischen 1. und 2. Fettabnahme

Ergebnisse

Bei 100 Personen wurde das Hautoberflächenfett bestimmt: Die Messungen über gleichen Körperabschnitten ergaben gut übereinstimmende Ergebnisse. Innerhalb von 14 Tagen fand sich an der Stirn eine mittlere Abweichung von ±10 und ±15 γ Fett/cm², was einer prozentualen Abweichung von 6 und 7% entspricht (Tab. 1).

Tabelle 1: Wiederholte Bestimmung von Hautoberflächenfett auf der Stirn bei 2 Versuchspersonen.

	Versuchsperson A		Versuchsperson B	
Tage	γ/cm²	% Abweichung vom Mittelwert	γ/cm²	% Abweichung vom Mittelwert
0	182	— 5%	196	+2%
3	173	—10%	182	—6%
7	208	+ 8%	175	—9%
11	208	+ 8%	207	+7%
15			206	+7%
	Mittel: 192 ±15		193 ±10	

Regionäre Unterschiede im Fettspiegel der Haut ließen sich bei normaler und insuffizienter Fettsekretion nachweisen (Tab. 2 u. 3). Es fand sich bei Gesunden auf der Stirn ein Mittelwert von 189 γ/cm², auf der Brust von 70 γ/cm² und am Unterarm von 36 γ/cm². *Hodgson-Jones, Meckenna* u. *Wheatley [15]* fanden mit ähnlicher Methodik Werte in gleicher Größenordnung (Tab. 2). Ob für die eigenen niedrigeren Meßergebnisse die Verwendung eines anderen Lösungsmittels (Tetrachlorkohlenstoff) verantwortlich ist, muß diskutiert werden.

Tabelle 2: Hautoberflächenfett (γ/cm²) bei Gesunden an verschiedenen Körperregionen.

	Eigene Werte		nach *Hodgson* u. a. (1952)	
	Mittelwert	Bereich	Mittelwert	Bereich
Stirn	189	64–318	212	97–340
Brust	70	34–250	120	44–237
Arm	36	12– 65	58	9–146

Tabelle 3: Lipidspiegel an Stirn und Arm bei Normalpersonen und Kranken (γ/cm²).

Stirn:	Zahl	Mittelwert	Bereich
Normalpers.	20	189	64–318
Ak. Hepatitis	3	171	154–200
Chron. Hepatitis	8	122	10–290
Mal. Tumoren	8	146	48–234
Magenresezierte	9	88	40–150
Leberzirrhotiker	11	79	8–181
sonstige Krankheiten	24	129	73–355

Arme:	Zahl	Mittelwert	Bereich
Normalpers.	20	36	12– 65
Ak. Hepatitis	4	36	22– 53
Chron. Hepatitis	9	31	2– 65
Mal. Tumor	10	36	12– 85
Magenresezierte	12	24	3– 49
Leberzirrhotiker	15	21	3– 69
sonstige Krankeiten	28	40	18– 97

Den Einfluß des *Lebensalters* auf den Hautfettfilm zeigt Tab. 4. Es ist bekannt, daß während der Kindheit ein niedrigerer Hautfettspiegel besteht, der erst während der Pubertät schnell ansteigt, um sich während des späteren Lebens nur unwesentlich zu verändern. Wir fanden mit zunehmendem Alter im Mittel eine geringe Abnahme der Fettwerte, die besonders jenseits des 60. Lebensjahres deutlicher wurde. Die errechneten Mittelwerte sanken vor dem 60. Lebensjahr um 14%, danach um 22% ab. – Nach diesen Ergebnissen sollte die Altersabhängigkeit bei quantitativen Vergleichen berücksichtigt werden. Der Altersmittelwert in unseren Krankheitsgruppen variierte zwischen 50 und 55 Jahren. Auffallend hohe, den Normalbereich übersteigende Fettwerte ließen sich bei den bisher untersuchten Kranken nicht nachweisen.

Tabelle 4: Altersabhängigkeit des Fettspiegels auf der Stirn.

Alter	Zahl der Patienten	Fettgehalt auf der Stirn (Mittelwerte γ/cm^2)	Bereich
20–40	14	166	72–289
41–60	10	143	90–258
61–80	6	130	95–181

Der *Streubereich* der Einzelmessungen bei Gesunden ist groß und daher die Erkennung einer pathologischen Fettabscheidung im Einzelfall ohne Verlaufskontrolle schwierig. Bei einem Mittelwert von 189 γ/cm^2 reichten die Meßwerte auf der Stirn von 64–318 γ/cm^2. Als wahrscheinlich pathologisch haben wir Fettmengen unter 100 γ/cm^2, als sicher pathologisch solche unter 60 γ/cm^2 bewertet.

Die geringsten Mittelwerte hatten Kranke mit Leberzirrhose (79 γ/cm^2) und mit Dystrophie nach Magenresektionen (88 γ/cm^2). Wie die Bereichsangaben (Tab. 3) erkennen lassen, ist der erniedrigte Fettspiegel aber kein obligates Symptom.

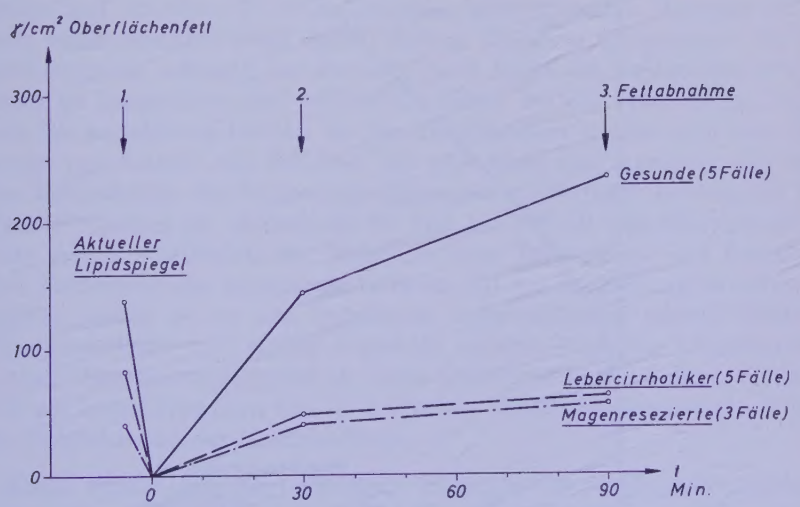

Abb. 2: Regeneration von Hautfett nach mehrfacher Entfettung der Hautoberfläche.

Normaler Fettgehalt auf der Haut kann auch bei diesen Kranken in Einzelfällen vorkommen.

Außer bei den erwähnten Krankheiten fanden sich erniedrigte Oberflächenwerte auch bei anderen Patienten, wenn auch nicht in der gleichen Häufigkeit und Intensität. Hierzu gehören Kranke mit chronischer Hepatitis, mit Tumorkachexie, chronischen Diarrhoen und chronischer hochgradiger Anämie. Bei allen Patienten mit deutlicher Talgdrüseninsuffizienz betraf die Fettarmut nicht nur bestimmte Körperabschnitte, sondern das gesamte Integument (Stirn, Brust, Unterarm).

Deutlicher als im Oberflächenfettspiegel kam die Talgdrüseninsuffizienz bei der Bestimmung der sog. *Produktionskapazität* zum Ausdruck. Während der mittlere Fettspiegel bei Leberzirrhotikern und Magenresezierten auf etwa 50% des Gesunden erniedrigt war, ergab die Produktionsleistung (-kapazität) der Talgdrüsen Einschränkungen auf etwa 20% (Abb. 2). 30 Minuten nach der Entfettung war bei Gesunden der Ausgangswert meist wieder erreicht, bei den Kranken dagegen erst nach einer Stunde oder später. In einem Einzelfall von nur 8 γ/cm² auf der Stirn ließ sich bis zu 90 Minuten nach der ersten Entfettung keine meßbare Talgneubildung mehr nachweisen. Es war zu erwarten, daß zwischen Produktionskapazität und absolutem Lipidspiegel Beziehungen bestehen. Mit Zunahme der Produktionskapazität stieg auch der Lipidspiegel der Hautoberfläche an. Die Abb. 3 läßt jedoch erkennen, daß die Relationen zwischen den beiden Größen nicht streng linear sind. Auch bei geringer Produktionskapazität werden noch relativ hohe absolute Talgspiegel auf der Hautoberfläche gemessen. Um sie zu erreichen, ist jedoch eine längere Regenerationszeit erforderlich.

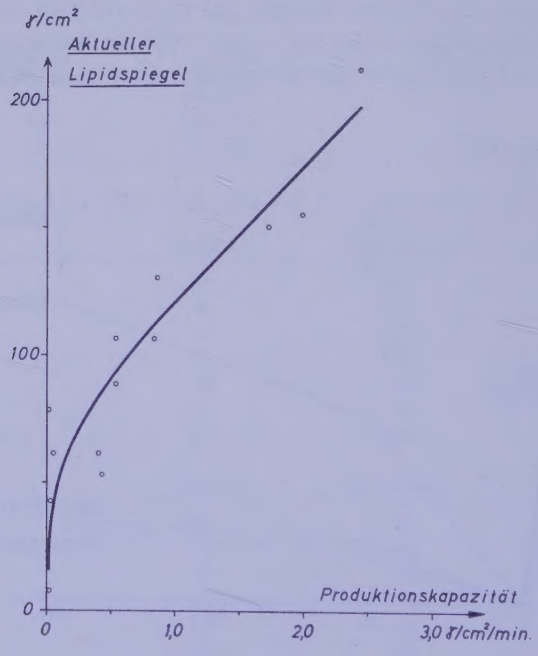

Abb. 3: Relation von aktuellen Lipidspiegeln zur Produktionskapazität.

Diskussion

Die Untersuchungen bestätigen den klinischen Eindruck, daß die trockene und atrophische Haut von Patienten mit Leberzirrhose und nach Magenresektion mit einer *insuffizienten Talgdrüsenfunktion* einhergeht. Die Gesamtfettmenge auf der Hautoberfläche ist gegenüber dem Gesunden im Mittel um die Hälfte, die Leistungsfähigkeit der Talgdrüsen zur Fettneubildung (Produktionskapazität) auf 20% eingeschränkt. Diese Kranken vermögen bei Entzug von Oberflächenfett, z. B. durch Seifenwaschungen, ihren Lipidfilm nur verzögert zu regenerieren.

Die Ursachen der mangelnden Talgbildung sind noch nicht geklärt. Bei Kranken mit Dystrophie-Symptomen ist es naheliegend, Störungen im Gesamtstoffwechsel verantwortlich zu machen. Die Dystrophie geht häufig mit verminderten Serumproteinen, Eiweißmangelödemen oder Vitaminmangel-Symptomen wie Schleimhautatrophie, Mundwinkelrhagaden oder Nagelveränderungen einher. Neben Störungen des Allgemein- und Vitaminstoffwechsels dürfen ursächlich hormonelle Ausfallserscheinungen nicht übersehen werden. Wir kennen beim Zirrhosekranken und bei Patienten mit agastrischer Dystrophie endokrine Funktionsstörungen, die sich in Nachlassen der Potenz, Hodenatrophie, Ausbildung von Gynäkomastie und Ausfallen bzw. Schütterwerden der sekundären Geschlechtsbehaarung u. a. erkennen geben. Andererseits haben zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre Hinweise für den Einfluß der Gonaden auf die Talgdrüsen erbracht.

Ebling konnte bei weiblichen Ratten durch Injektion von Testosteronpropionat eine deutliche Hypertrophie der Talgdrüsen erreichen *[7]*. Zu ähnlichen Ergebnissen sind *von Haskin, Lasher* und *Rothman [11]* gekommen, die bei Ratten ein um 400% vermehrtes Talgdrüsenwachstum nach Testosteron beschrieben. Talgdrüsenproliferation wurde außerdem beim Kind nach Testosterongaben experimentell nachgewiesen. Einen statistisch signifikanten Anstieg der Oberflächenlipide nach Injektion von Testosteronpropionat und Depot-Testosteron haben *Ruhrmann* und *Schulten [27]* beim Gesunden nicht gefunden, dagegen soll Progesteron einen stimulierenden Effekt haben. *Rothman* interpretiert die Talgdrüsenstimulation während der Pubertät beim Mann als Testosteron-Wirkung und sieht im Progesteron den wirksamen Faktor bei der Frau *[25,26]*. Die Bedeutung der endokrinen Drüsen für die Talgsekretion kommt nach den Untersuchungen von *Schreus* und *Schulten [28]* auch darin zum Ausdruck, daß in der zweiten Zyklushälfte, der Progesteron-Phase, ein allmählicher Anstieg der Hautoberflächenfettwerte zu verzeichnen ist und bei Eintritt der Menstruation ein schneller Abfall stattfindet. Im Gegensatz zum Testosteron und Progesteron scheinen Östrogene eine hemmende Wirkung auf die Talgbildung zu haben. Mit Östrogenen gelang es, an den Talgdrüsen außerordentlich schnell Effekte zu erzielen. Nach *Jarett [17]* sinken innerhalb weniger Tage die Oberflächenfettwerte nach Östrogen-Injektionen ab. Auch *Ruhrmann* und *Schulten [27]* fanden nach 10 mg Depot-Progynon eine 3—4 Wochen anhaltende hemmende Wirkung auf die Talgsekretion der Hautoberfläche.

Nach diesen Ergebnissen liegt die Frage nahe, ob die Talgsekretionshemmung bei Leberzirrhosekranken und dystrophischen Magenresezierten allein oder teilweise durch Ausfall der Sexualhormone anzusehen ist. Es kommt hinzu, daß der

Abbau der talgdrüsenhemmenden Östrogene bei Leberzirrhose-Patienten gestört ist und im Harn der Kranken vermehrt Östrogene nachweisbar sind.
Unabhängig von diesen ätiologischen und pathogenetischen Gesichtspunkten regen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten an, mit *Hormonzufuhr* eine interne Therapie der störend empfundenen fettarmen Haut der Kranken zu versuchen.

Zusammenfassung: Bei 100 Personen wurden quantitative Bestimmungen der petrolätherlöslichen Hautoberflächenfette vorgenommen. Bei Gesunden fanden sich im Mittel auf der Stirnhaut 189 γ/cm², auf der Brusthaut 70 γ/cm² und am Unterarm 36 γ/cm². Die niedrigsten Mittelwerte hatten Kranke mit Leberzirrhose und dystrophische Magenresezierte. Die Talgdrüseninsuffizienz betraf die gesamte Körperhaut. Ein niedriger Oberflächenfettspiegel ist kein für Leberzirrhosekranke oder Magenresezierte spezifischer Befund. Auch bei Kranken mit chron. Hepatitis, chron. Diarrhoen und hochgradiger Anämie sowie Tumorkachexie-Patienten fanden sich gelegentlich niedrige Werte. Deutlicher als der absolute Fettspiegel der Hautoberfläche war die Talgneubildung (Produktionskapazität – γ Fettbildung/cm²/min) eingeschränkt. Sie betrug im Mittel nur 20% der vergleichbaren Werte bei Gesunden. Auf die stimulierenden Wirkungen der Androgene und auf die hemmenden Einflüsse der Östrogene wird hingewiesen.

Literatur

1. *Brun R. u. G. Meyer:* Dermatologica *103* (1958) 178. – 2. *Butcher E. O. u. A. Coonin:* J. Invest. Dermat. *12* (1949) 249. – 3. *Carrié C.:* Arch. Dermat. (Berlin) *173* (1936) 605, *188* (1949/50) 241, *188* (1949) 314. – 4. *Carrié C., H. Wüst u. E. H. Hoops:* Hautarzt *6* (1955) 311. – 5. *Carrié C. u. H. Wüst:* Talg und Talgsekretion in Hdbch. f. Haut- und Geschlechtskrkh. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen, Heidelberg in Vorbereitung. – 6. *Dünner M.:* Dermatologica *93* (1946) 249. – 7. *Ebling F. J.:* J. Endocrin. *7* (1951) 288; *9* (1953) 31; *10* (1959) 147. – 8. *Emanuel S.:* Acta dermat. Venerol. *19* (1938) 31. – 9. *Engman M. F. u. D. J. Koojman:* Arch. Dermat. (Chicago) *29* (1934) 12. – 10. *Hamilton J. B. u. W. Montagna:* Americ. J. Anat. *86* (1950) 191. – 11. *Haskin D. M., N. Lasher u. S. Rothman:* J. Invest. Dermat. *20* (1958) 207. – 12. *Henning N., G. Berg, K. Heinkel, H. Schön, G. Zeitler u. F. Wolf:* Dtsch. med. Wschr. *86* (1961) 710. – 13. *Hermann F. u. P. H. Prose:* J. Invest. Dermat. *16* (1951) 217. – 14. *Hermann F., L. C. Harber, R. Scher u. L. Mandel:* Arch. Dermat. (Chicago) *76* (1957) 282. – 15. *Hodgson-Jones J. S., R. M. B. Mackenna u. V. R. Wheatley:* Arch. Dermat. Venerol. *32*, Suppl. *29* (1952) 155. – 16. *Hodgson-Jones J. S. u. V. R. Wheatley:* Biochem. J. *52* (1952) 460. – 17. *Jarett A.:* Brit. J. Dermat. *67* (1955) 165. – 18. *Kile R. L., P. H. Snyder u. J. W. Hafele:* Arch. Dermat. (Chicago) *61* (1950) 792. – 19. *Kirk E.:* J. Dermatol. *3* (1948) 251. – 20. *Kvorning S. A.:* Arch. pharmacol. et toxicol. *5* (1949) 248, 262, 383; *6* (1950) 20. – 21. *Kvorning S. A.:* Acta Dermat. Venerol. *32* Suppl. *29* (1952) 201. – 22. *Lincke H.:* Arch. Dermat. (Berlin) *195* (1953) 54. – 23. *Miecher G.:* Hautarzt *8* (1957) 88. – 24. *Miecher G. u. A. Schönberg:* Bull. Schweiz. Akad. der Wiss. *1* (1944) 101. – 25. *Rothman S.:* Physiology and Biochemistry of the skin University of Chicago Press *1954*. – 26. *Rothman S.:* Dermat. Wschr. *139* (1959) 643. – 27. *Ruhrmann H. u. K. H. Schulten:* Dermat. Wschr. *137* (1958) 281. – 28. *Schreus H. Th. u. K. H. Schulten:* Arch. Dermat. (Berlin) *196* (1953) 422. – 29. *Wheatley V. R.:* Biochem. J. *53*, 21 (1953) 437.

Dr. H. Wüst, H. Schwarz, Priv.-Doz. Dr. G. Berg, Prof. Dr. N. Henning: Medizinische Universitätsklinik, 852 Erlangen, Krankenhausstraße 12.

Lebenslauf

Am 13. April 1936 wurde ich als Sohn der Tierarzteheleute Hans und Lisl Schwarz in Cadolzburg/Mfr. geboren, und besuchte dort die Volksschule. Mit zwölf Jahren erfolgte der Übertritt in die Oberrealschule Fürth/Bay. an der ich 1956 meine Reifeprüfung ablegte.

Ich studierte ab Wintersemester 1956 an der Universität Erlangen und bestand hier das Physikum für Zahnmediziner. Die klinischen Semester absolvierte ich an den Universitäten Würzburg und Marburg/Lahn. Mein Studium beendete ich mit dem „Zahnmedizinischen Staatsexamen" im Frühjahr 1963 in Marburg/Lahn. Zur Zeit bin ich in Kelheim/Donau als zahnärztlicher Assistent tätig.